

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tacroligen, 0,5 mg kapsułki, twarde

Tacroligen, 1 mg kapsułki, twarde

Tacroligen, 5 mg kapsułki, twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka twarda produktu Tacroligen, 0,5 mg, zawiera 0,5 mg takrolimusu

Każda kapsułka twarda produktu Tacroligen, 1 mg, zawiera 1 mg takrolimusu

Każda kapsułka twarda produktu Tacroligen, 5 mg, zawiera 5 mg takrolimusu

Substancje pomocnicze:

Każda kapsułka twarda produktu Tacroligen, 0,5 mg, zawiera 109,1 mg laktozy bezwodnej

Każda kapsułka twarda produktu Tacroligen, 1 mg, zawiera 108,6 mg laktozy bezwodnej

Każda kapsułka twarda produktu Tacroligen, 5 mg, zawiera 104,6 mg laktozy bezwodnej

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka, twarda.

Tacroligen, 0,5 mg kapsułki, twarde:

wieczko i korpus twardej otoczki o barwie kości słoniowej, wewnątrz kapsułki biały proszek.

Tacroligen, 1 mg kapsułki, twarde:

wieczko i korpus twardej otoczki o barwie białej, wewnątrz kapsułki biały proszek.

Tacroligen, 5 mg kapsułki, twarde:

wieczko i korpus twardej otoczki o barwie czerwonej, wewnątrz kapsułki biały proszek.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Profilaktyka odrzucania przeszczepu u pacjentów, którzy otrzymali allogeniczny przeszczep wątroby, nerki lub serca.

Leczenie przypadków odrzucania przeszczepu allogenicznego, opornych na terapię innymi immunosupresyjnymi produktami leczniczymi

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem Tacroligen, wymaga starannego monitorowania przez odpowiednio wyszkolony i wyposażony personel.

Ten produkt leczniczy mogą przepisywać oraz wprowadzać zmiany w leczeniu immunosupresyjnym wyłącznie lekarze posiadający doświadczenie w stosowaniu leków immunosupresyjnych oraz postępowaniu z pacjentami po przeszczepieniu narządów.

Nieumyślna, niezamierzona lub nienadzorowana przez lekarza zamiana produktu leczniczego zawierającego takrolimus o szybkim lub przedłużonym uwalnianiu na jakikolwiek inny produkt leczniczy zawierający takrolimus jest niebezpieczna. Może ona prowadzić do odrzucania przeszczepionego narządu lub zwiększenia częstości działań niepożądanych, w tym niewystarczającej lub nadmiernej immunosupresji, w wyniku klinicznie znaczących różnic w ogólnoustrojowej ekspozycji na takrolimus. Pacjent powinien otrzymywać jeden produkt zawierający takrolimus, zgodnie z odpowiadającym mu dobowym schematem dawkowania. Zmiana produktu zawierającego takrolimus lub zmiana schematu dawkowania powinny odbywać

się wyłącznie pod wnikliwym nadzorem specjalisty transplantologa (patrz punkt 4.4 i 4.8). Podczas zamiany na jakikolwiek inny produkt zawierający takrolimus konieczne jest monitorowanie stężenia leku we krwi i dostosowanie dawki, aby mieć pewność, że ogólnoustrojowa ekspozycja na takrolimus pozostała niezmienną.

Ogólne uwagi

Przedstawione poniżej zalecenia dotyczące dawek początkowych należy traktować wyłącznie jako wskazówkę. Dawkowanie takrolimusu należy ustalać indywidualnie na podstawie klinicznej oceny odrzucania i tolerowania przeszczepu oraz monitorowania stężenia leku we krwi (patrz poniżej, „Monitorowanie stężenia leku”). W razie wystąpienia klinicznych objawów odrzucania, należy rozważyć zmianę leczenia immunosupresyjnego.

Takrolimus można podawać dożylnie lub doustnie. Z reguły jest podawany doustnie, w razie konieczności można zawartość kapsułki podać z wodą w postaci zawiesiny przez zgłębnik nosowo-żołądkowy.

W początkowym okresie pooperacyjnym takrolimus podaje się rutynowo jednocześnie z innymi lekami immunosupresyjnymi. Dawki mogą być bardzo zróżnicowane w zależności od stosowanego schematu leczenia immunosupresyjnego.

Sposób podawania

Zaleca się podawanie doustnej dawki dobowej w dwóch dawkach podzielonych (np. rano i wieczorem). Kapsułkę należy przyjąć natychmiast po wyjęciu z blistra. Kapsułki należy przyjmować z płynem (najlepiej popijając wodą).

W celu osiągnięcia maksymalnej absorpcji, kapsułki należy przyjmować na czczo lub co najmniej 1 godzinę przed posiłkiem lub 2 do 3 godzin po posiłku (patrz punkt 5.2).

Należy pouczyć pacjentów aby nie połączyli środka osuszającego.

Czas trwania przyjmowania produktu

W celu zahamowania odrzucania przeszczepu należy utrzymywać immunosupresję. Nie ma wobec tego ograniczeń czasu trwania leczenia doustnego.

Zalecane dawkowanie- przeszczepienie wątroby

Profilaktyka odrzucania przeszczepu wątroby- dorośli

Doustne leczenie takrolimusem należy rozpocząć od dawki 0,10 mg/kg mc./dobę do 0,20 mg/kg mc./dobę podawanej w dwóch dawkach podzielonych (np. rano i wieczorem). Podawanie należy rozpocząć po ok. 12 godzinach od zakończeniu zabiegu chirurgicznego.

Jeżeli ze względu na stan pacjenta nie można podać doustnie dawki leku, można rozpocząć leczenie dożylnie takrolimusem w dawce 0,01-0,05 mg/kg mc./dobę w 24-godzinny ciągłym wlewie.

Profilaktyka odrzucania przeszczepu- dzieci

Doustną dawkę początkową 0,30 mg/kg mc./dobę należy podawać w dwóch dawkach podzielonych (np. rano i wieczorem). Jeśli stan kliniczny pacjenta nie pozwala na stosowanie doustne, należy rozpocząć dożylnie podawanie takrolimusu w dawce 0,05 mg/kg mc./dobę w 24-godzinny ciągłym wlewie.

Dostosowanie dawki w okresie po przeszczepieniu u dorosłych i dzieci

Zazwyczaj dawki takrolimusu zmniejsza się w okresie po przeszczepieniu. W niektórych przypadkach można odstawić jednocześnie stosowane inne leki immunosupresyjne i stosować takrolimus w monoterapii. Poprawa stanu pacjenta po przeszczepieniu narządu może spowodować zmianę właściwości farmakokinetycznych takrolimusu i konieczne może być dalsze dostosowanie dawki.

Leczenie odrzucania przeszczepu – dorośli i dzieci

W epizodach odrzucania stosowano zwiększone dawki takrolimusu, uzupełniające leczenie kortykosteroidami oraz wprowadzono krótkotrwałe podawanie przeciwciał mono-/poliklonalnych. W razie stwierdzenia objawów działania toksycznego, takich jak ciężkie działania niepożądane (patrz punkt 4.8) może być konieczne zmniejszenie dawki takrolimusu.

W przypadku zmiany z leczenia innymi lekami immunosupresyjnymi na terapię takrolimusem, leczenie należy rozpocząć od doustnej dawki początkowej zalecanej odpowiednio w profilaktyce odrzucania przeszczepu.

Informacje na temat zmiany leczenia cyklosporyną na Tacroligen, patrz poniżej „Dostosowanie dawkowania w szczególnych populacjach pacjentów”.

Zalecenia dawkowania- przeszczepienie nerki

Profilaktyka odrzucania przeszczepu- dorośli

Doustną dawkę takrolimusu 0,20 mg-0,30 mg/kg mc./dobę należy podawać w dwóch dawkach podzielonych (np. rano i wieczorem). Podawanie należy rozpocząć w ciągu 24 godzin po zakończeniu zabiegu chirurgicznego.

Jeśli stan kliniczny pacjenta nie pozwala na stosowanie doustne, należy rozpocząć dożylne podawanie takrolimusu w dawce 0,05 mg – 0,10 mg/kg mc./dobę w 24-godzinym ciągłym wlewie.

Profilaktyka odrzucania przeszczepu- dzieci

Doustną początkową dawkę takrolimusu 0,30 mg/kg mc./dobę należy podawać w dwóch dawkach podzielonych (np. rano i wieczorem). Jeśli stan kliniczny pacjenta nie pozwala na stosowanie doustne, należy rozpocząć dożylne podawanie takrolimusu w dawce 0,075 mg – 0,100 mg/kg mc./dobę w 24-godzinym ciągłym wlewie.

Dostosowanie dawki w okresie po przeszczepieniu u dorosłych i dzieci

Zazwyczaj dawki takrolimusu zmniejsza się w okresie po przeszczepieniu. W niektórych przypadkach można odstawić jednocześnie stosowane inne leki immunosupresyjne i stosować takrolimus w monoterapii. Poprawa stanu pacjenta po przeszczepieniu narządu może spowodować zmianę właściwości farmakokinetycznych takrolimusu i konieczne może być dalsze dostosowanie dawki.

Leczenie odrzucania przeszczepu u dorosłych i dzieci

W epizodach odrzucania stosowano zwiększone dawki takrolimusu, uzupełniające leczenie kortykosteroidami oraz wprowadzono krótkotrwałe podawanie przeciwciał mono-/poliklonalnych. W razie stwierdzenia objawów działania toksycznego, takich jak ciężkie działania niepożądane (patrz punkt 4.8) może być konieczne zmniejszenie dawki takrolimusu. W przypadku zmiany z leczenia innymi lekami immunosupresyjnymi na stosowanie takrolimusu, leczenie należy rozpocząć od doustnej dawki początkowej zalecanej odpowiednio w profilaktyce odrzucania przeszczepu.

Informacje na temat zmiany leczenia cyklosporyną na Tacroligen, patrz poniżej „Dostosowanie dawkowania w szczególnych populacjach pacjentów”.

Zalecenia dawkowania- przeszczepienie serca

Profilaktyka odrzucania przeszczepu- dorośli

Takrolimus można stosować jednocześnie z leczeniem indukującym przeciwciała (co pozwala na późniejsze rozpoczęcie leczenia takrolimusem) lub, alternatywnie, u pacjentów w stanie klinicznym stabilnym bez leczenia indukującego przeciwciała. Po indukcji przeciwciał należy rozpocząć doustne stosowanie takrolimusu w dawce 0,075 mg/kg mc./dobę w dwóch dawkach podzielonych (np. rano i wieczorem). Podawanie należy rozpocząć w ciągu 5 dni od zakończenia zabiegu chirurgicznego, niezwłocznie po ustabilizowaniu stanu klinicznego pacjenta. Jeśli kliniczny stan pacjenta nie pozwala na stosowanie doustne, należy rozpocząć dożylne podawanie takrolimusu w dawce 0,01-0,02 mg/kg mc./dobę we wlewie ciągłym trwającym 24 h.

Opublikowano także inny schemat dawkowania, który polega na włączeniu takrolimusu doustnie w ciągu 12 godzin od zabiegu przeszczepienia - schemat ten stosowano u pacjentów, u których nie stwierdzano niewydolności narządów (np. niewydolności nerek). W takim przypadku początkowa dawka doustna takrolimusu 2 do 4 mg na dobę była stosowana w skojarzeniu z mykofenolanem mofetylu i kortykosteroidami lub w skojarzeniu z sirolimusem i kortykosteroidami.

Profilaktyka odrzucania przeszczepu u dzieci

Takrolimus stosowano z indukcją przeciwciał lub bez. U pacjentów bez indukcji przeciwciał, jeśli leczenie takrolimusem rozpoczyna się od dożylnego podawania leku, zalecana dawka początkowa wynosi 0,03-0,05 mg/kg mc./dobę w ciągłym wlewie przez 24 h, aż do osiągnięcia

stężenia takrolimusu w pełnej krwi, wynoszącego 15-25 ng/ml. Należy zmienić drogę podania na podanie doustne, gdy tylko jest to możliwe z klinicznego punktu widzenia. Pierwszą dawkę doustną wynoszącą 0,30 mg/kg mc./dobę, należy podać 8-12 h po zaprzestaniu wlewu dożylnego. Po indukcji przeciwciał rozpoczyna się doustne podawanie takrolimusu w zalecanej dawce początkowej 0,10-0,30 mg/kg mc./dobę w dwóch dawkach podzielonych (np. rano i wieczorem).

Dostosowanie dawki w okresie po przeszczepieniu u dorosłych i dzieci

Zazwyczaj dawki takrolimusu zmniejsza się w okresie po przeszczepieniu. Poprawa stanu pacjenta po przeszczepieniu narządu może spowodować zmianę właściwości farmakokinetycznych takrolimusu i konieczne może być dalsze dostosowanie dawki.

Leczenie odrzucania przeszczepu u dorosłych i dzieci

W epizodach odrzucania stosowano zwiększone dawki takrolimusu, uzupełniające leczenie kortykosteroidami oraz wprowadzono krótkotrwałe podawanie przeciwciał mono-/poliklonalnych. U dorosłych, u których nastąpiła zmiana na stosowanie takrolimusu, należy podawać początkową dawkę doustną 0,15 mg/kg mc./dobę w dwóch dawkach podzielonych (np. rano i wieczorem).

U dzieci, u których nastąpiła zmiana na stosowanie takrolimusu, należy podawać początkową dawkę doustną 0,20-0,30 mg/kg mc./dobę w dwóch dawkach podzielonych (np. rano i wieczorem).

Informacje na temat zmiany leczenia cyklosporyną na Tacroligen, patrz poniżej „Dostosowanie dawkowania w szczególnych populacjach pacjentów”.

Zalecenia dawkowania- Leczenie w odrzucaniu innych przeszczepów allogenicznym

Dawkowanie u pacjentów po przeszczepieniu płuc, trzustki lub jelita jest oparte na ograniczonych danych z prospektywnych badań klinicznych. Takrolimus stosowano u pacjentów po przeszczepieniu płuc w doustnej dawce początkowej 0,10 mg/kg mc./dobę do 0,15 mg/kg mc./dobę, u pacjentów po przeszczepieniu trzustki w doustnej dawce początkowej 0,2 mg/kg mc./dobę, a u pacjentów po przeszczepieniu jelita w doustnej dawce początkowej 0,3 mg/kg mc./dobę.

Dawkowanie w szczególnych populacjach pacjentów

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby może być konieczne zmniejszenie dawki w celu utrzymania najmniejszego skutecznego stężenia takrolimusu we krwi w zalecanym zakresie docelowym.

Zaburzenia czynności nerek

Czynność nerek nie ma wpływu na właściwości farmakokinetyczne takrolimusu (patrz punkt 5.2) i dlatego nie jest konieczne dostosowywanie dawki. Takrolimus ma jednak potencjalne działanie nefrotoksyczne i z tego powodu zaleca się dokładne monitorowanie czynności nerek (w tym badania, takie jak seryjne oznaczanie stężenia kreatyniny w surowicy, obliczanie klirensu kreatyniny oraz monitorowanie ilości wydalanego moczu).

Rasa

W porównaniu z rasą kaukaską pacjenci rasy czarnej mogą wymagać stosowania większych dawek takrolimusu w celu uzyskania podobnych najmniejszych skutecznych stężeń leku.

Płeć

Nie ma danych wskazujących, że kobiety i mężczyźni wymagają innych dawek w celu uzyskania podobnych najmniejszych skutecznych stężeń leku.

Pacjenci pediatryczni

Pacjenci pediatryczni wymagają 1,5-2 razy większych dawek niż dorośli aby osiągnąć podobne stężenie leku we krwi.

Pacjenci w podeszłym wieku

Obecnie brak danych wskazujących na konieczność dostosowywania dawki u pacjentów w podeszłym wieku.

Zmiana leczenia cyklosporyną na leczenie takrolimusem

Należy zachować ostrożność podczas zmiany leczenia cyklosporyną na leczenie takrolimusem (patrz punkty 4.4 i 4.5). Nie zaleca się jednoczesnego stosowania cyklosporyny i takrolimusu. Leczenie takrolimusem można rozpocząć po oznaczeniu stężenia cyklosporyny we krwi oraz ocenie stanu klinicznego pacjenta. W przypadku stwierdzenia zwiększonego stężenia cyklosporyny we krwi należy opóźnić podanie produktu. W praktyce leczenie takrolimusem rozpoczyna się po upływie 12 do 24 godzin po odstawieniu cyklosporyny. Po zmianie leczenia na stosowanie takrolimusu należy w dalszym ciągu monitorować stężenie cyklosporyny we krwi, ponieważ jej klirens może ulegać zmianie.

Monitorowanie stężenia produktu

Dawkowanie należy dostosować przede wszystkim w oparciu o indywidualną ocenę kliniczną odrzucenia i tolerowania przeszczepu u poszczególnych pacjentów, wspomaganą monitorowaniem najmniejszego skutecznego stężenia takrolimusu w pełnej krwi. Jako pomoc w ocenie optymalnego dawkowania dostępnych jest kilka metod immunologicznych do oznaczenia stężenia takrolimusu w pełnej krwi. Porównując dane literaturowe z wartościami stężeń oznaczonymi u pacjentów należy zachować rozwagę i uwzględniać zastosowaną metodykę oznaczania. W obecnej praktyce klinicznej stężenia w pełnej krwi oznacza się stosując metody immunologiczne.

Najmniejsze skuteczne stężenia takrolimusu we krwi należy monitorować w okresie po przeszczepieniu narządu. Najmniejsze skuteczne stężenia takrolimusu we krwi należy oznaczać około 12 godzin po podaniu doustnej dawki, bezpośrednio przed podaniem kolejnej dawki. Częstość oznaczania stężenia leku we krwi zależy od potrzeb klinicznych. Ponieważ Tacroligen, jest produktem leczniczym o małym klirensie, dostosowanie dawki może trwać nawet kilka dni zanim uzyska się docelowe stałe stężenie leku. Należy oznaczać najmniejsze skuteczne stężenie leku we krwi średnio 2 razy w tygodniu we wczesnym okresie po przeszczepieniu, a następnie okresowo w czasie leczenia podtrzymującego. Najmniejsze skuteczne stężenia takrolimusu we krwi należy również dokładnie monitorować po dostosowaniu dawki, wprowadzeniu zmian w terapii immunosupresyjnej oraz w przypadku jednoczesnego podawania substancji, które mogą zmieniać stężenie takrolimusu w pełnej krwi (patrz punkt 4.5).

Dane pochodzące z badań klinicznych sugerują, że u większości pacjentów powodzenie w leczeniu można osiągnąć, gdy najmniejsze stężenia takrolimusu we krwi utrzymują się poniżej 20 ng/ml. Podczas interpretacji zmian w stężeniach leku w pełnej krwi należy uwzględnić kliniczny stan pacjenta. W praktyce klinicznej najmniejsze skuteczne stężenia leku w pełnej krwi na ogół utrzymywały się w zakresie od 5 ng/ml do 20 ng/ml u biorców wątroby oraz 10 ng/ml do 20 ng/ml u biorców nerki i serca we wczesnym okresie po przeszczepieniu. W czasie późniejszego leczenia podtrzymującego stężenia we krwi na ogół utrzymywały się w zakresie 5 ng/ml do 15 ng/ml u pacjentów z przeszczepioną wątrobą, nerką lub sercem.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na takrolimus lub inne makrolidy.
Nadwrażliwość na którąkolwiek substancję pomocniczą (patrz punkt 6.1).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Obserwowano przypadki błędnego stosowania leku, w tym nieumyślną, niezamierzoną lub nienadzorowaną przez lekarza zamianę produktu leczniczego zawierającego takrolimus o szybkim lub przedłużonym uwalnianiu na inny produkt leczniczy zawierający takrolimus. Prowadziło to do ciężkich działań niepożądanych, w tym odrzucania przeszczepionego narządu lub innych działań niepożądanych, które mogły być skutkiem zmniejszonej lub zwiększonej ekspozycji na takrolimus. Pacjent powinien otrzymywać jeden produkt zawierający takrolimus, zgodnie z odpowiadającym mu dobowym schematem dawkowania. Zmiana produktu zawierającego

takrolimus lub zmiana schematu dawkowania powinny odbywać się wyłącznie pod wnikliwym nadzorem specjalisty transplantologa (patrz punkty 4.2 i 4.8).

W początkowym okresie po przeszczepieniu narządu należy rutynowo monitorować następujące parametry: ciśnienie krwi, EKG, stan neurologiczny, wzrok, stężenie glukozy we krwi na czczo, elektrolity (szczególnie stężenie potasu), próby czynnościowe wątroby i nerek, parametry hematologiczne, parametry krzepnięcia krwi oraz oznaczenia stężenia białek w osoczu. W razie stwierdzenia istotnych klinicznie zaburzeń należy rozważyć wprowadzenie zmian w stosowanym leczeniu immunosupresyjnym.

Jeżeli jednocześnie z takrolimusem stosowane są substancje, które mogą wywoływać interakcje (patrz punkt 4.5) - zwłaszcza - silne inhibitory izoenzymu CYP3A4 (takie jak ketokonazol, worykonazol, itraconazol, telitromycyna lub klarytromycyna) lub induktory CYP3A4 (takie jak ryfampicyna, ryfabutyna), należy monitorować stężenie takrolimusu we krwi aby w razie konieczności dostosować dawkę i utrzymać podobną ogólnoustrojową ekspozycję na takrolimus.

W czasie stosowania produktu Tacroligen, należy unikać stosowania produktów roślinnych zawierających ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*) ze względu na ryzyko wystąpienia interakcji prowadzących zarówno do zmniejszenia stężenia takrolimusu we krwi jak i zmniejszenia działania leczniczego takrolimusu (patrz punkt 4.5).

Należy unikać jednoczesnego podawania cyklosporyny i takrolimusu oraz zachować ostrożność podczas stosowania takrolimusu u pacjentów, którym wcześniej podawano cyklosporynę (patrz punkty 4.2 i 4.5).

Należy unikać stosowania dużych dawek potasu lub leków moczopędnych oszczędzających potas (patrz punkt 4.5).

Takrolimus przyjmowany jednocześnie z niektórymi lekami o znanym działaniu nefrotoksycznym lub neurotoksycznym może zwiększać ryzyko wystąpienia tych działań (patrz punkt 4.5).

Leki immunosupresyjne mogą mieć wpływ na odpowiedź na szczepionki i szczepienia w trakcie leczenia takrolimusem mogą być mniej skuteczne. Należy unikać stosowania szczepionek zawierających żywe, atenuowane drobnoustroje.

Ponieważ stężenie takrolimusu we krwi może znacząco zmieniać się podczas biegunki, w przypadku wystąpienia biegunki należy dodatkowo monitorować stężenie takrolimusu.

Zaburzenia serca

U pacjentów leczonych takrolimusem rzadko obserwowano przerost komór serca lub przegrody, opisywanych jako kardiomiopatie. W większości przypadków zmiany te były przemijające i występowały, gdy minimalne skuteczne stężenia takrolimusu we krwi były o wiele większe niż zalecane stężenia maksymalne. Do innych czynników zwiększających ryzyko wystąpienia tych stanów klinicznych zaliczono stwierdzoną wcześniej chorobę serca, stosowanie kortykosteroidów, nadciśnienie tętnicze, zaburzenia czynności nerek lub wątroby, zakażenia, nadmiar płynów w organizmie i obrzęki. Dlatego wszyscy pacjenci z grupy wysokiego ryzyka, szczególnie małe dzieci, poddawani istotnemu leczeniu immunosupresyjnemu, powinni być monitorowani z zastosowaniem procedur, takich jak echo serca lub EKG w okresie przed i po przeszczepieniu (np. początkowo po 3 miesiącach, a następnie po 9-12 miesiącach). W razie wystąpienia nieprawidłowości należy rozważyć zmniejszenie dawki takrolimusu lub zastąpienie go innym lekiem immunosupresyjnym. Takrolimus może wydłużać odcinek QT, ale w chwili obecnej brak wyraźnych dowodów na to, że powoduje częstoskurcz komorowy typu *torsades de pointes*. Należy zachować ostrożność u pacjentów, u których stwierdzono lub podejrzewa się zespół wrodzonego wydłużenia odcinka QT.

Zaburzenia limfoproliferacyjne i nowotwory złośliwe

U pacjentów leczonych takrolimusem obserwowano zaburzenia limfoproliferacyjne związane z wirusem Ebsteina-Barr (EBV). Pacjenci po włączeniu leczenia takrolimusem nie powinni otrzymywać jednoczesnego leczenia przeciwlifocytarnego. Opisywano bardzo małe dzieci (w wieku poniżej 2 lat) bez przeciwciał przeciwko antygenowi kapsydu wirusa EBV (ang. EBV-VCA) ze zwiększonym ryzykiem zaburzeń limfoproliferacyjnych. Dlatego w tej grupie pacjentów przed rozpoczęciem leczenia takrolimusem należy wykonać odpowiednie badania serologiczne (EBV-VCA). W czasie leczenia zaleca się dokładne monitorowanie pacjentów z zastosowaniem metody łańcuchowej reakcji polimerazy (ang. *polymerase chain reaction*, EBV-PCR). Dodatni wynik badania EBV-PCR może utrzymywać się miesiącami i *per se* nie wskazuje na schorzenie limfoproliferacyjne lub chłoniaka.

Podobnie jak w przypadku stosowania innych leków immunosupresyjnych, nie jest znane ryzyko wystąpienia raka wtórnego (patrz punkt 4.8).

Podobnie jak w przypadku stosowania innych leków immunosupresyjnych, ze względu na potencjalne ryzyko wystąpienia złośliwych zmian skórnych, należy ograniczyć narażenie na światło słoneczne i promieniowanie ultrafioletowe, przez noszenie odpowiedniej odzieży ochronnej i stosowanie filtrów słonecznych o wysokim wskaźniku ochronny przed promieniowaniem UV.

U pacjentów leczonych lekami immunosupresyjnymi, w tym takrolimusem, zwiększa się ryzyko wystąpienia zakażeń oportunistycznych (bakteryjnych, grzybiczych, wirusowych i pierwotniakowych). Zalicza się do nich również zakażenie wirusem BK i związaną z nim nefropatia oraz zakażenie wirusem JC i związaną z nim postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (ang. *progressive multifocal leucoencephalopathy* - PML). Zakażenia te często wynikają z dużego całkowitego obciążenia immunosupresyjnego i mogą prowadzić do stanów ciężkich lub śmierci, dlatego w diagnostyce różnicowej pogorszenia czynności nerek lub objawów neurologicznych u pacjentów poddanych immunosupresji lekarz powinien wziąć je pod uwagę.

U pacjentów leczonych takrolimusem zgłaszano zespół tylnej odwracalnej encefalopatii (ang. *posterior reversible encephalopathy syndrome*, PRES). Jeżeli u pacjentów przyjmujących takrolimus wystąpią objawy wskazujące na zespół tylnej odwracalnej encefalopatii, takie jak: ból głowy, zaburzenia stanu psychicznego, drgawki lub zaburzenia widzenia, należy wykonać badanie obrazowe (np. przy użyciu rezonansu magnetycznego, MR). Jeżeli rozpoznano PRES, zaleca się utrzymanie prawidłowego ciśnienia tętniczego krwi i leczenie przeciwdrgawkowe oraz natychmiastowe przerwanie ogólnoustrojowego stosowania takrolimusu. Po podjęciu właściwego postępowania większość pacjentów całkowicie powraca do zdrowia.

Szczególne grupy pacjentów

Doświadczenie kliniczne u pacjentów nie należących do rasy kaukaskiej i pacjentów ze zwiększonym ryzykiem immunologicznym (np. ponowne przeszczepienie, obecność przeciwciał swoistych przeciwko układowi HLA (ang. *Panel Reactive Antibodies* - PRA) jest ograniczone.

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby może zachodzić konieczność zmniejszenia dawki (patrz punkt 4.2).

Produkt Tacroligen, zawiera laktozę. Produkt nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedobór laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Dostępny w organizmie takrolimus jest metabolizowany głównie z udziałem wątrobowego izoenzymu CYP3A4. Istnieją również dowody na żołądkowo-jelitowy metabolizm z udziałem CYP3A4 w ścianie jelita. Jednoczesne stosowanie substancji, o których wiadomo, że hamują lub indukują CYP3A4, może wpływać na metabolizm takrolimusu i w ten sposób zwiększać lub zmniejszać jego stężenie we krwi. Zaleca się monitorowanie stężeń takrolimusu we krwi, jeśli jednocześnie podaje się substancje, które zmieniają jego metabolizm poprzez wpływ na CYP3A4 lub mają wpływ na stężenie takrolimusu we krwi. Zaleca się także odpowiednie dostosowanie

dawki takrolimusu w celu zapewnienia podobnej ekspozycji na takrolimus (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Inhibitory izoenzymu CYP3A4, które mogą zwiększać stężenia takrolimusu we krwi

Podczas obserwacji klinicznych wykazano, że wymienione poniżej substancje zwiększają stężenie takrolimusu we krwi:

Silne interakcje obserwowano z lekami przeciwgrzybicznymi: ketokonazolem, flukonazolem, itrakonazolem i worykonazolem, antybiotykiem makrolidowym erytromycyną lub inhibitorami proteazy HIV (np. rytonawirem). Jednoczesne stosowanie tych substancji może wymagać zmniejszenia dawek takrolimusu u prawie wszystkich pacjentów. Badania farmakokinetyki wykazały, że zwiększenie stężenia we krwi następuje głównie w wyniku zwiększonej biodostępności takrolimusu podanego doustnie, będącej skutkiem zahamowania metabolizmu w przewodzie pokarmowym. Wpływ na klirens wątrobowy jest mniej nasilony.

Słabsze interakcje obserwowano z lekami, takimi jak: klotrymazol, klarytromycyna, jozamycyna, nifedypina, nikardypina, diltiazem, werapamil, danazol, etynyloestradiol, omeprazol i nefazodon.

W badaniach prowadzonych w warunkach *in vitro* wykazano, że następujące substancje mogą hamować metabolizm takrolimusu: bromokryptyna, kortyzon, dapson, ergotamina, gestoden, lidokaina, mefenytoina, mikonazol, midazolam, nilwadypina, noretysteron, chinidyna, tamoksyfen, troleandomycyna.

Obserwowano, że sok grejpfrutowy zwiększa stężenie takrolimusu we krwi i dlatego należy unikać jego spożywania. Lanzoprazol i cyklosporyna mogą hamować CYP3A4 pośredniczący w metabolizmie takrolimusu i tym samym zwiększać stężenie takrolimusu w pełnej krwi.

Inne rodzaje interakcji, które mogą prowadzić do zwiększenia stężenia takrolimusu we krwi

Takrolimus w znacznym stopniu wiąże się z białkami osocza. Należy wziąć pod uwagę możliwość interakcji z innymi substancjami czynnymi o znanym, dużym powinowactwie do białek osocza (np. niesteroidowe leki przeciwzapalne, doustne leki przeciwzakrzepowe lub doustne leki przeciwcukrzycowe).

Inne możliwe rodzaje interakcji, które mogą zwiększać ogólnoustrojową ekspozycję na takrolimus dotyczą leków pobudzających motorykę przewodu pokarmowego (takich jak metoklopramid i cyzapryd), cymetydyny i leków zawierających wodorotlenek magnezu i wodorotlenek glinu.

Induktory izoenzymu CYP3A4, które mogą zmniejszać stężenia takrolimusu we krwi

Podczas obserwacji klinicznych wykazano, że wymienione poniżej substancje zmniejszają stężenie takrolimusu we krwi. Silne interakcje obserwowano z ryfampicyną, fenytoiną, zielem dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*). Stosowanie ich może wymagać zwiększenia dawki takrolimusu u prawie wszystkich pacjentów. Obserwowano istotne klinicznie interakcje z fenobarbitem. Podtrzymujące dawki kortykosteroidów zmniejszają stężenie takrolimusu we krwi. Duże dawki prednizolonu lub metyloprednizolonu podawane w leczeniu ostrego odrzucania przeszczepu mogą zwiększać lub zmniejszać stężenie takrolimusu we krwi. Karbamazepina, metamazol i izoniazyd mogą zmniejszać stężenie takrolimusu we krwi.

Wpływ takrolimusu na metabolizm innych produktów leczniczych

Takrolimus jest znanym inhibitorem CYP3A4, z tego powodu jednoczesne stosowanie takrolimusu z produktami leczniczymi, o których wiadomo, że są metabolizowane z udziałem CYP3A4, może wpływać na metabolizm tych produktów leczniczych.

Okres półtrwania cyklosporyny ulega wydłużeniu, gdy podawana jest jednocześnie z takrolimusem. Ponadto może wystąpić synergistyczne i (lub) addycyjne działanie nefrotoksyczne. Dlatego nie zaleca się skojarzonego stosowania cyklosporyny i takrolimusu. Należy też zachować ostrożność podczas podawania takrolimusu pacjentom leczonym wcześniej cyklosporyną (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Wykazano, że takrolimus zwiększa stężenie fenytoiny we krwi.

Ponieważ takrolimus może zmniejszać klirens środków antykoncepcyjnych zawierających steroidy i w następstwie zwiększać stężenia hormonów, należy wziąć to pod uwagę podczas podejmowania decyzji o wyborze metody zapobiegania ciąży.

Dane na temat interakcji takrolimusu ze statynami są ograniczone. Dane kliniczne wskazują że farmakokinetyka statyn nie ulega większym zmianom podczas jednoczesnego stosowania takrolimusu. Dane uzyskane w badaniach na zwierzętach wykazały, że takrolimus może zmniejszać klirens i wydłużać okres półtrwania pentobarbitalu i fenazonu.

Inne interakcje istotne klinicznie

Takrolimus podawany jednocześnie z produktami leczniczymi o znanym działaniu nefrotoksycznym lub neurotoksycznym (np. aminoglikozydy, inhibitory gyrazy, wankomycyna, sulfametoksazol+trimetopryn, niesteroidowe leki przeciwzapalne, gancyklowir lub acyklowir) może nasilać toksyczne działanie tych leków.

Nasilone działanie nefrotoksyczne obserwowano po podaniu amfoterycyny B i ibuprofenu jednocześnie z takrolimusem.

Ponieważ podczas leczenia takrolimusem może wystąpić lub nasilić się istniejąca wcześniej hiperkaliemią należy unikać przyjmowania dużych dawek potasu lub stosowania leków moczopędnych oszczędzających potas (np. amiloryd, triamteren lub spironolakton) (patrz punkt 4.4).

Leki immunosupresyjne mogą wpływać na odpowiedź na szczepionki, dlatego szczepienia podczas leczenia takrolimusem mogą być mniej skuteczne. Należy unikać stosowania szczepionek zawierających żywe, atenuowane drobnoustroje (patrz punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Badania prowadzone u kobiet wykazały, że takrolimus przenika przez barierę łożyska. Ograniczone dane uzyskane w badaniach u kobiet z przeszczepionymi narządami leczonych takrolimusem nie wskazują na zwiększone ryzyko występowania zdarzeń niepożądanych w czasie ciąży i u noworodka w porównaniu z leczeniem innymi produktami leczniczymi o działaniu immunosupresyjnym. Do chwili obecnej nie ma innych istotnych danych epidemiologicznych. Można rozważyć stosowanie takrolimusu u kobiet w ciąży w przypadku braku bezpieczniejszych leków oraz wówczas, gdy oczekiwane korzyści przewyższają potencjalne ryzyko dla płodu. W przypadku narażenia płodu na działanie leku należy kontrolować stan noworodka w kierunku wystąpienia zdarzeń niepożądanych wywołanych przez takrolimus (zwłaszcza wpływ na nerki). Istnieje ryzyko przedwczesnego porodu <37. tygodnia (66 przypadków na 123 urodzeń, tj. 53,7%, jednakże dane wskazują, że większość noworodków miała prawidłową masę urodzeniową w stosunku do ich wieku ciążowego), jak również

ryzyko hiperkaliemii u noworodka (8 przypadków na 111 noworodków, tj. 7,2%), która z czasem ustępuje samoistnie.

W badaniach prowadzonych na szczurach i królikach wykazano toksyczne działanie na zarodek i płód takrolimusu, stosowanego w dawkach toksycznych dla matek (patrz punkt 5.3).

Laktacja

Badania u kobiet wykazują, że takrolimus jest wydzielany z mlekiem matki. Ponieważ nie można wykluczyć szkodliwego działania u noworodka, kobiety otrzymujące Tacroligen, nie powinny karmić piersią.

Wpływ na płodność

W badaniach na szczurach obserwowano szkodliwy wpływ takrolimusu na płodność samców, spowodowany zmniejszoną liczbą plemników i zmniejszoną ich ruchliwością (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Takrolimus może powodować zaburzenia widzenia i zaburzenia neurologiczne. Działanie to może się nasilać, jeżeli produkt, jest stosowany jednocześnie z alkoholem.

Nie prowadzono badań nad wpływem takrolimusu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

Ustalenie profilu działań niepożądanych związanych ze stosowaniem leków immunosupresyjnych jest często trudne ze względu na zasadniczą chorobę i równoczesne stosowanie wielu produktów leczniczych.

Wiele z niepożądanych działań leku wymienionych poniżej jest odwracalnych i (lub) ustępuje po zmniejszeniu dawki. Częstość występowania objawów niepożądanych określono w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$, $\leq 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

Zaburzenia serca

Często: choroba niedokrwienna serca, tachykardia

Niezbyt często: zaburzenia rytmu serca pochodzenia komorowego i zatrzymanie czynności serca, niewydolność serca, kardiomiopatie, przerost komór, zaburzenia rytmu serca pochodzenia nadkomorowego, kołatanie serca, nieprawidłowy zapis EKG, nieprawidłowa częstość akcji serca i tętno

Rzadko: wysięk osierdziowy

Bardzo rzadko: nieprawidłowości w echokardiogramie

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Często: niedokrwistość, leukopenia, trombocytopenia, leukocytoza, nieprawidłowe wyniki badań krwinek czerwonych

Niezbyt często: koagulopatie, nieprawidłowe parametry krwawienia i krzepnięcia krwi, pancytopenia, neutropenia

Rzadko: plamica zakrzepowa małopłytkowa, hipoprotrombinemia

Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo często: ból głowy, drżenie mięśniowe

- Często: drgawki, zaburzenia świadomości, parestezje i zaburzenia czucia, neuropatia obwodowa, zawroty głowy, trudności w pisaniu, zaburzenia układu nerwowego
- Niezbyt często: śpiączka, krwawienie do ośrodkowego układu nerwowego i epizod naczyniowo-mózgowy, porażenie i niedowład, encefalopatia, zaburzenia mowy i wysławiania, amnezja
- Rzadko: hipertonia
- Bardzo rzadko: miastenia

Zaburzenia oka

- Często: niewyraźne widzenie, światłowstręt, zaburzenia oczu
- Niezbyt często: zaćma
- Rzadko: ślepotą

Zaburzenia ucha i błędnika

- Często: szumy uszne
- Niezbyt często: niedosłuch
- Rzadko: nerwowo-czuciowa głuchota
- Bardzo rzadko: zaburzenia słuchu

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

- Często: śródmiąższowe choroby płuc, duszność, wysięk opłucnowy, zapalenie gardła, kaszel, przekrwienie i zapalenie błon śluzowych nosa
- Niezbyt często: niewydolność oddechowa, zaburzenia układu oddechowego, astma
- Rzadko: ostry zespół zaburzeń oddechowych

Zaburzenia żołądka i jelit

- Bardzo często: biegunka, nudności
- Często: stany zapalne żołądka i jelit, owrzodzenie i perforacja żołądka i jelit, krwawienie z żołądka lub jelit, zapalenie jamy ustnej i owrzodzenie, wodobrzusze, wymioty, bóle żołądkowo-jelitowe i bóle brzucha, przedmiotowe i podmiotowe objawy dyspepsji, zaparcia, wzdęcia z oddawaniem wiatrów, wzdęcia i rozdęcie, luźne stolce, objawy żołądkowo-jelitowe przedmiotowe i podmiotowe
- Niezbyt często: porażenna niedrożność jelita, zapalenie otrzewnej, ostre i przewlekłe zapalenie trzustki, zwiększona aktywność amylazy we krwi, refluks żołądkowo-przełykowy, zaburzenia opróżniania żołądka
- Rzadko: podniedrożność przewodu pokarmowego, torbiel rzekoma trzustki

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Bardzo często:	zaburzenie czynności nerek
Często:	niewydolność nerek, ostra niewydolność nerek, skąpomocz, martwica kanalików nerkowych, toksyczna nefropatia, nieprawidłowe wyniki badania moczu, objawy dotyczące pęcherza i cewki moczowej
Niezbyt często:	bezmocz, zespół hemolityczno-mocznicowy
Bardzo rzadko:	nefropatie, krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często:	świąd, wysypka, łysienie, trądzik, nasilone pocenie
Niezbyt często:	zapalenie skóry, nadwrażliwość na światło
Rzadko:	toksyczna nekroliza naskórka (zespół Lyella)
Bardzo rzadko:	zespół Stevensa-Johnsona

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Często:	bóle stawów, kurcze mięśni, ból kończyn, ból pleców
Niezbyt często:	zaburzenia stawów

Zaburzenia endokrynologiczne

Rzadko:	hirsutyzm
---------	-----------

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Bardzo często:	hiperglikemia, cukrzyca, hiperkaliemia
Często:	hipomagnezemia, hipofosfatemia, hipokaliemia, hipokalcemia, hiponatremia, zatrzymanie płynów w ustroju, zwiększone stężenie kwasu moczowego we krwi, zmniejszenie apetytu, jadłowstręt, kwasica metaboliczna, hiperlipidemia, zwiększone stężenie cholesterolu we krwi, zwiększone stężenie triglicerydów, inne zaburzenia elektrolitowe
Niezbyt często:	odwodnienie, hipoproteinemia, hiperfosfatemia, hipoglikemia

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Podobnie jak w przypadku innych silnie działających leków immunosupresyjnych, u pacjentów otrzymujących takrolimus często zwiększa się ryzyko zakażenia (wirusowego, bakteryjnego, grzybiczego, pierwotniakowego). Istniejące zakażenia mogą ulec nasileniu. Mogą wystąpić zarówno zakażenia uogólnione, jak i miejscowe.

U pacjentów leczonych lekami immunosupresyjnymi, w tym takrolimusem, zgłaszano przypadki występowania nefropatii związanej z zakażeniem wirusem BK, jak również przypadki postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML) związane z zakażeniem wirusem JC.

Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach

Często: zaburzenia czynności przeszczepu

Obserwowano przypadki błędnego stosowania produktu, w tym nieumyślną, niezamierzoną lub nienadzorowaną przez lekarza zamianę produktu leczniczego zawierającego takrolimus o szybkim lub przedłużonym uwalnianiu na inny produkt leczniczy zawierający takrolimus. W związku z nimi zgłaszano szereg przypadków odrzucania przeszczepionego narządu (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone

U pacjentów otrzymujących leczenie immunosupresyjne istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia nowotworów złośliwych. W związku ze stosowaniem takrolimusu zgłaszano wystąpienie łagodnych oraz złośliwych nowotworów, w tym zaburzeń limfoproliferacyjnych związanych z EBV oraz nowotworów złośliwych skóry.

Zaburzenia naczyniowe

Bardzo często: nadciśnienie tętnicze

Często: krwotok, zdarzenia zakrzepowo-zatorowe i niedokrwienne, choroby naczyń obwodowych, niedociśnienie pochodzenia obwodowego

Niezbyt często: zawał, zakrzepica żył głębokich kończyn, wstrząs

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często: osłabienie, gorączka, obrzęki, dolegliwości bólowe i złe samopoczucie, zwiększona aktywność fosfatazy zasadowej, zwiększenie masy ciała, zaburzenia zdolności odczuwania temperatury ciała

Niezbyt często: niewydolność wielonarządowa, objawy grypopodobne, nietolerancja temperatury, uczucie ucisku w klatce piersiowej, zdenerwowanie, złe samopoczucie, zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi, zmniejszenie masy ciała

Rzadko: pragnienie, upadek, owrzodzenia, ucisk w klatce piersiowej, zmniejszenie ruchliwości

Bardzo rzadko: zwiększenie ilości tkanki tłuszczowej

Zaburzenia układu immunologicznego

U pacjentów otrzymujących takrolimus obserwowano reakcje alergiczne i anafilaktoidalne (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Często: nieprawidłowe wyniki badań enzymów wątrobowych i zaburzenia czynności wątroby, zastój żółci i żółtaczką, uszkodzenie komórek wątroby i zapalenie wątroby, zapalenie dróg żółciowych

Rzadko: zakrzepica tętnicy wątrobowej, zamknięcie naczyń żylnych wątroby

Bardzo rzadko: niewydolność wątroby, zwężenie przewodów żółciowych

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Niezbyt często: bolesne miesiączkowanie, krwawienie z macicy

Zaburzenia psychiczne

Bardzo często: bezsenność

Często: objawy niepokoju, stany splątania i dezorientacja, depresja, obniżenie nastroju, zaburzenia nastroju, koszmary senne, omamy, zaburzenia psychiczne

niezbyt często: zaburzenia psychiatryczne

4.9 Przedawkowanie

Doświadczenie dotyczące przedawkowania jest ograniczone. Opisano kilka przypadków nieumyślnego przedawkowania takrolimus, którego objawami były drżenia mięśniowe, bóle głowy, nudności i wymioty, zakażenia, pokrzywka, letarg i zwiększenie stężenia azotu mocznikowego we krwi, kreatyniny w surowicy i aktywności aminotransferazy alaninowej. Brak swoistej odtrutki w przypadku produktu Tacroligen. W razie przedawkowania należy zastosować ogólne postępowanie podtrzymujące czynności organizmu i leczenie objawowe. Zważywszy na dużą masę cząsteczkową takrolimus, jego słabą rozpuszczalność w wodzie i bardzo duży stopień wiązania z erytrocytami i białkami osocza, przypuszcza się, że takrolimus nie można usunąć za pomocą dializy. W pojedynczych przypadkach, u pacjentów z bardzo wysokim stężeniem leku w osoczu, hemofiltracja lub hemodiafiltracja skutecznie zmniejszały toksyczne stężenie. W przypadkach zatrucia podanym doustnie lekiem, pomocne może być płukanie żołądka i (lub) podanie adsorbentów (takich jak węgiel aktywowany), jeżeli nastąpią w krótkim czasie po przyjęciu produktu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitory kalcyneuryny, kod ATC: L04AD02

Mechanizm działania

Wydaje się, że na poziomie molekularnym w działaniu takrolimus pośredniczy wiązanie z białkiem cytozolu (FKBP12), odpowiedzialne za wewnątrzkomórkową kumulację leku. Kompleks FKBP12-takrolimus swoiście i kompetycyjnie wiąże się z kalcyneuryną i hamuje, co prowadzi do zależnego od wapnia zahamowania dróg przesyłania sygnału dla limfocytów T, zapobiegając w ten sposób transkrypcji i aktywacji genów cytokin.

Takrolimus jest silnie działającym lekiem immunosupresyjnym, co udowodniono w doświadczeniach w warunkach *in vivo* i *in vitro*.

W szczególności takrolimus hamuje tworzenie się cytotoksycznych limfocytów, które są głównie odpowiedzialne za odrzucanie przeszczepu. Takrolimus hamuje aktywację limfocytów T i proliferację limfocytów B zależną od limfocytów T pomocniczych, a także syntezę limfokin (takich jak interleukiny-2, -3 oraz interferonu gamma) oraz ekspresję receptora dla interleukiny-2.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania takrolimus kapsułki do stosowania dwa razy na dobę w pierwotnej immunosupresji po przeszczepieniu narządów

W badaniach prospektywnych takrolimus podawany doustnie stosowano w pierwotnej immunosupresji u około 175 pacjentów po przeszczepieniu płuca, 475 pacjentów po przeszczepieniu trzustki i 630 pacjentów po przeszczepieniu jelita. Profil bezpieczeństwa takrolimus stosowanego doustnie w tych opublikowanych badaniach wydaje się zbliżony do opisywanego w dużych badaniach, gdzie takrolimus stosowano w pierwotnej immunosupresji po przeszczepieniu wątroby, nerki i serca. Wyniki skuteczności uzyskanej w największych badaniach w każdym ze wskazań przedstawiono w skrócie poniżej.

Przeszczepienie płuca

Wstępna analiza przeprowadzonego niedawno wieloośrodkowego badania, w którym stosowano takrolimus podawany doustnie, dotyczy leczenia 110 pacjentów, których losowo przydzielono w proporcji 1:1 do grupy otrzymującej takrolimus lub do grupy otrzymującej cyklosporynę. Początkowo takrolimus podawano w ciągłym wlewie dożylnym w dawce 0,01 mg/kg mc./dobę do 0,03 mg/kg mc./dobę, a następnie doustnie w dawce 0,05 mg/kg mc./dobę do 0,3 mg/kg mc./dobę. W pierwszym roku po przeszczepieniu u pacjentów leczonych takrolimusem informowano o mniejszej częstości występowania epizodów ostrego odrzucania przeszczepu w porównaniu do pacjentów otrzymujących cyklosporynę (11,5% vs. 22,6%) oraz o mniejszej częstości występowania odrzucania przewlekłego, zespołu zarostowego zapalenia oskrzelików (2,86% vs. 8,57%). Po roku współczynnik przeżywalności wynosił 80,8% w grupie leczonej takrolimusem i 83% w grupie otrzymującej cyklosporynę. W innym randomizowanym badaniu uczestniczyło 66 pacjentów leczonych takrolimusem oraz 67 pacjentów leczonych cyklosporyną. Takrolimus początkowo podawano w ciągłym wlewie dożylnym w dawce 0,025 mg/kg mc./dobę, a następnie doustnie w dawce 0,15 mg/kg mc./dobę, dostosowując dawkę tak, aby osiągnąć docelowe najmniejsze skuteczne stężenia leku w zakresie 10 ng/ml do 20 ng/ml. Po roku współczynnik przeżywalności wynosił 83% w grupie otrzymującej takrolimus i 71% w grupie otrzymującej cyklosporynę, a po 2 latach odpowiednio 76% i 66%. Epizody ostrego odrzucania przeszczepu na 100 pacjento-dni występowały rzadziej w grupie otrzymującej takrolimus (0,85 epizodów) niż w grupie otrzymującej cyklosporynę (1,09 epizodów). Zarostowe zapalenie oskrzelików wystąpiło u 21,7% pacjentów otrzymujących takrolimus w porównaniu do 38,0% pacjentów otrzymujących cyklosporynę ($p = 0,025$). U istotnie większej liczby pacjentów leczonych cyklosporyną ($n = 13$) była konieczna zmiana na takrolimus niż u pacjentów leczonych takrolimusem zmiana na cyklosporynę ($n = 2$) ($p = 0,02$) (Keenan i wsp., Ann Thoracic Surg 1995; 60:580). W dodatkowym dwuośrodkowym badaniu, 26 pacjentów losowo przydzielono do grupy leczonej takrolimusem, a 24 pacjentów otrzymywało cyklosporynę. Takrolimus zaczęto podawać w ciągłym wlewie dożylnym w dawce 0,05 mg/kg mc./dobę, a następnie doustnie w dawce 0,1 mg/kg mc./dobę do 0,3 mg/kg mc./dobę, dostosowując dawkę tak, aby osiągnąć docelowe najniższe stężenia leku w zakresie 12-15 ng/ml. Po roku współczynnik przeżywalności wynosił 73,1% w grupie otrzymującej takrolimus w porównaniu do 79,2% w grupie otrzymującej cyklosporynę. U większego odsetka pacjentów otrzymujących takrolimus po przeszczepieniu płuca stwierdzono brak epizodów odrzucania o ostrym przebiegu po 6 miesiącach (57,7% vs. 45,8%) i po roku (50% vs. 33,3%). W tych trzech badaniach wykazano podobne współczynniki przeżywalności. Ponadto, w tych trzech badaniach liczba epizodów odrzucania o ostrym przebiegu była mniejsza, gdy stosowano takrolimus, a w jednym odnotowano istotnie mniejszą częstość występowania zespołu zarostowego zapalenia oskrzelików u pacjentów otrzymujących takrolimus.

Przeszczepienie trzustki

W badaniu wieloośrodkowym, w którym wzięło udział 205 pacjentów poddawanych jednoczesnemu przeszczepieniu trzustki i nerki, pacjentów losowo przydzielono do grupy otrzymującej takrolimus ($n = 103$) lub do grupy otrzymującej cyklosporynę ($n = 102$). Zgodnie z protokołem badania początkowa dawka doustna takrolimusu wynosiła 0,2 mg/kg mc./dobę, a następnie dostosowywano ją tak, aby osiągnąć docelowe najniższe stężenie 8-15 ng/ml przed upływem 5. dnia oraz 5-10 ng/ml po upływie 6 miesięcy. Po roku przeżywalność trzustki była znacznie większa w grupie otrzymującej takrolimus: 91,3% vs. 74,5% w grupie otrzymującej cyklosporynę ($p < 0,0005$), podczas gdy przeżywalność przeszczepu nerki była podobna w obu grupach. Ogółem 34 pacjentów przestawiono z leczenia cyklosporyną na stosowanie takrolimusu, podczas gdy zaledwie u 6 pacjentów otrzymujących takrolimus konieczne było zastosowanie innego leczenia.

Przeszczepienie jelita

Opublikowane dane kliniczne z jednego ośrodka dotyczące stosowania takrolimusu w pierwotnej immunosupresji po przeszczepieniu jelita wykazały, że wyliczone dla celów ubezpieczeniowych współczynniki przeżywalności u 155 pacjentów (65 z przeszczepionym wyłącznie jelitem, 75 z przeszczepioną wątrobą i jelitem oraz 25 z przeszczepieniem wielonarządowym) otrzymujących takrolimus i prednizon wynosiły 75% po roku, 54% po 5 latach i 42% po 10 latach. We wczesnych latach początkowa dawka takrolimusu wynosiła 0,3 mg/kg mc./dobę. W okresie 11 lat, wraz z rosnącym doświadczeniem, uzyskiwano coraz lepsze wyniki. Stwierdzono, że do poprawy wyników w tym wskazaniu przyczyniło się szereg nowych sposobów postępowania takich, jak

techniki wczesnego wykrywania zakażenia wirusem Epsteina-Barr (EBV) i cytomegalii (CMV), augmentacja szpiku kostnego, dodatkowe stosowanie daklizumabu będącego antagonistą interleukiny-2, mniejsze początkowe dawki takrolimusu i docelowe najniższe stężenia wynoszące od 10 ng/ml do 15 ng/ml oraz ostatnio napromienianie przeszczepu allogenicznego.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

U ludzi wykazano, że takrolimus wchłaniany jest w przewodzie pokarmowym. Po podaniu doustnym takrolimusu w postaci kapsułek maksymalne stężenie (C_{max}) takrolimusu we krwi występuje średnio po około 1-3 godzinach. U niektórych pacjentów występuje przedłużony profil wchłaniania. Zakres wchłaniania jest zmienny i średnia dostępność biologiczna takrolimusu wynosi 20% do 25%.

Po podaniu doustnym (0,30 mg/kg mc./dobę) pacjentom po przeszczepieniu wątroby stężenie w stanie stacjonarnym takrolimusu było osiągnięte w ciągu 3 dni u większości pacjentów.

U zdrowych ochotników kapsułki takrolimusu 0,5 mg, 1 mg i 5 mg wykazały biorównoważność podczas podawania dawek równoważnych.

Największy stopień i szybkość wchłaniania takrolimusu wykazuje po podaniu na czczo. Dostępność biologiczna takrolimusu zmniejsza się, gdy lek jest przyjmowany po wysokotłuszczowym posiłku, mniejszy wpływ ma posiłek o dużej zawartości węglowodanów. U pacjentów w stabilnym stanie po przeszczepieniu wątroby dostępność biologiczna takrolimusu podawanego doustnie zmniejszała się po posiłku o średniej zawartości tłuszczu (34% kalorii). Wykazano zmniejszenie AUC (27%) i C_{max} (50%) oraz zwiększenie T_{max} (173%) w pełnej krwi.

W badaniu pacjentów w stabilnym stanie po przeszczepieniu nerki, którym podawano takrolimus natychmiast po śniadaniu kontynentalnym wpływ na dostępność biologiczną był mniej wyraźny.

Wykazano zmniejszenie AUC (2%-12%) i C_{max} (15%-38%) oraz zwiększenie T_{max} (38-80%) w pełnej krwi.

Wydzielanie żółci nie wpływa na wchłanianie takrolimusu.

Istnieje ścisła korelacja między wartością AUC a minimalnym skutecznym stężeniem takrolimusu w stanie stacjonarnym w pełnej krwi. Monitorowanie stężeń minimalnych w pełnej krwi pozwala zatem na prawidłową ocenę ogólnoustrojowej ekspozycji na lek.

Dystrybucja i eliminacja

U ludzi dystrybucję takrolimusu po wlewie dożylnym opisywano jako dwufazową. W układzie krążenia takrolimus silnie wiąże się z erytrocytami, w wyniku czego stosunek stężenia leku w pełnej krwi do stężenia w osoczu wynosi w przybliżeniu 20:1. W osoczu takrolimus w znacznym stopniu (> 98,8%) wiąże się z białkami osocza, głównie albuminą surowicy i kwaśną glikoproteiną a-1. Takrolimus podlega szerokiej dystrybucji do tkanek organizmu. Objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym obliczona na podstawie stężenia w osoczu wynosi około 1300 litrów (u zdrowych ochotników). Odpowiednia wartość obliczona na podstawie stężenia w pełnej krwi wynosi średnio 47,61.

Metabolizm

Takrolimus jest metabolizowany w wątrobie głównie z udziałem cytochromu P450-3A4. Takrolimus jest również znacząco metabolizowany w ścianie jelita. Zidentyfikowano kilka metabolitów, z których tylko jeden wykazywał w warunkach *in vitro* działanie immunosupresyjne podobne do działania takrolimusu. Pozostałe metabolity wykazują słabe działanie immunosupresyjne bądź nie wykazują takiego działania. W krążeniu ogólnym tylko jeden z nieczynnych metabolitów występuje w niewielkim stężeniu. Tak więc metabolity nie wpływają na farmakologiczne działanie takrolimusu.

Wydalanie

Takrolimus jest substancją o małym klirensie. U zdrowych ochotników, średni całkowity klirens obliczony na podstawie stężeń w pełnej krwi wynosił 2,25 l/godz. U dorosłych biorców wątroby, nerki i serca, obserwowano wartości wynoszące odpowiednio 4,1 l/godz., 6,71/godz. i 3,91/godz. U pacjentów pediatrycznych po przeszczepieniu wątroby całkowity klirens jest średnio dwa razy większy niż u pacjentów dorosłych po przeszczepieniu wątroby. Uważa się, że czynniki, takie jak mała wartość hematokrytu i stężenia białka, które powodują zwiększenie niezwiązanej frakcji

takrolimusu, lub wywołane przez kortykosteroidy zwiększenie metabolizmu mogą być odpowiedzialne za zwiększony klirens obserwowany po przeszczepieniu. Okres półtrwania takrolimusu jest długi i osiąga różne wartości. U zdrowych ochotników, średni okres półtrwania w pełnej krwi wynosi około 43 godzin. U dorosłych i dzieci po przeszczepieniu wątroby wynosi średnio odpowiednio 11,7 godzin i 12,4 godzin, w porównaniu do 15,6 godzin u dorosłych pacjentów po przeszczepieniu nerki. U osób po przeszczepieniu narządów obserwuje się zwiększony klirens i krótszy okres półtrwania. Po podaniu dożylnym i doustnym takrolimusu znakowanego ^{14}C większość substancji radioaktywnej została wydalona z kałem. Około 2% substancji radioaktywnej zostało wydalone w moczu. Mniej niż 1% niezmienionego takrolimusu wykrywano w moczu i kale, co wskazuje, że takrolimus jest prawie całkowicie metabolizowany przed wydaleniem z żółcią, które jest główną drogą eliminacji.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach na szczurach i pawianach stwierdzono, że nerki i trzustka są głównymi docelowymi narządami toksycznego działania takrolimusu. U szczurów takrolimus wykazywał szkodliwe działanie na układ nerwowy i oczy. W czasie dożylnego podawania takrolimusu królikom obserwowano odwracalne działanie kardiotoksyczne.

W badaniach na szczurach i królikach obserwowano działanie szkodliwe na zarodek i płód wyłącznie podczas stosowania dawek, które wykazywały istotne działanie toksyczne u samic. U samic szczurów szkodliwy wpływ na reprodukcję oraz poród stwierdzono jedynie podczas stosowania dawek toksycznych. Zmniejszeniu uległa też masa urodzeniowa, przeżywalność i wielkość potomstwa. U samców szczurów takrolimus wpływał negatywnie na płodność poprzez zmniejszenie liczby i ruchliwości plemników.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Powidon K-30
Kroskarmeloza sodowa (E468)
Laktoza bezwodna
Magnezu stearynian

Tacroligen, 0,5 mg otoczka kapsułki:

Tytanu dwutlenek (E171)
Żelaza tlenek żółty (E172)
Żelatyna

Tacroligen, 1 mg otoczka kapsułki:

Tytanu dwutlenek (E171)
Żelatyna

Tacroligen, 5 mg otoczka kapsułki:

Tytanu dwutlenek (E171)
Żelaza tlenek czerwony (E172)
Żelatyna

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Takrolimus wykazuje niezgodność z PVC (polichlorek winylu). Systemy łączące, strzykawki i inny sprzęt stosowany do przygotowania zawiesiny produktu Tacroligen, nie mogą zawierać PVC.

6.3 Okres ważności

27 miesięcy

Po pierwszym otwarciu saszetki z folii Aluminium: 1 rok

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 30⁰ C, w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią i światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister PVC/PVDC/Aluminium umieszczony w saszetce PET/PE/Aluminium/PE, zawierającej środek pochłaniający wilgoć, w tekturowym pudełku

Wielkość opakowań

10, 30, 50, 60, 90 i 100 kapsułek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usuwać zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

PharOS-Pharmaceutical Oriented Services Ltd
87 Marathonos Ave & Salaminas Str. 15351 Pallini Attikis, Grecja

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO